

BC

DERIVES DE LA DIMETHYL BIGUANIDE ET APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

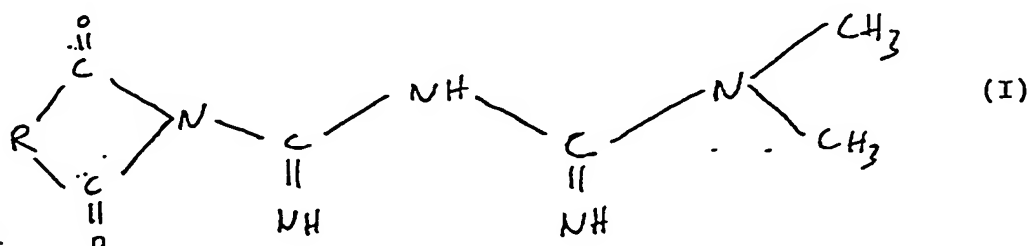
L'invention a pour objet des dérivés cyclisés de N diméthyl biguanide (imidodicarbonimidiodiamine) et les applications de ces substances comme médicaments.

La molécule de diméthyl biguanide ainsi que les procédés d'obtention de cette molécule sont déjà décrits dans la littérature. On trouve notamment la référence de ce produit dans l'index Merk 11 ème édition.

On sait déjà que cette molécule peut être utilisée, outre ses applications thérapeutiques antidiabétiques, dans le traitement des maladies vasculaires. Cependant l'utilisation de cette substance présente des inconvénients liés à une mauvaise tolérance gastro-intestinale et une demi-vie relativement courte.

L'objet de la présente invention est de fournir des dérivés de la diméthyl biguanide libérant in vivo cette molécule, il s'agit par conséquent de prodrogues, ayant d'une part une plus faible toxicité gastro-intestinale et d'autre part une action prolongée en raison de la libération progressive du principe actif, avec par conséquent une durée d'action pharmacologique et thérapeutique allongée.

A ce titre l'invention a pour objet des composés chimiques dérivés de la diméthyl biguanide répondant à la formule générale (I) suivante:



dans laquelle le groupe -CO-R-CO- est issu d'un anhydride d'acide dicarboxylique (ou diacide) et plus particulièrement dans laquelle R représente:

- 5 - une chaîne hydrocarbonée de 4 à 6 atomes de carbones saturée ou non, le cas échéant substituée et notamment par des groupes méthyles, propyles, allyles ...
- un cycle aromatique notamment benzénique, naphthalénique le cas échéant substitué par des atomes d'halogènes, des hydroxyles
- 10 ou des chaînes aliphatiques.
- un cycle non aromatique de 5 à 6 atomes de carbones notamment un groupe cyclohexane ou cyclopentane le cas échéant substitué par des groupes hydroxyles ou des chaînes aliphatique.
- 15 - un cycle aromatique ou non de 5 à 6 atomes comprenant un hétéroatome comme l'azote ou l'oxygène.

Ces composés peuvent se présenter sous forme de mélanges racémiques ou sous forme de stéréoisomères.

Les composés peuvent également se présenter sous forme de base

20 ou sous forme de sels pharmaceutiquement acceptables, en particulier sous forme de chlorhydrates.

Des composés particulièrement préférés dans le cadre de la présente invention sont ceux pour lesquels le groupe -CO-R-CO- situé sur un atome d'azote dans la formule indiquée ci-dessus

25 correspond à l'un des groupements succinoyl, maloyl, isatoyl, glutaroyl, dodécénylsuccinoyl, phthaloyl, di-O-acétyltartroyl et cis cyclohexane dicarboxoyl.

A ce titre l'invention, a plus particulièrement pour objet les composés correspondant à l'un des composés suivants:

- N-di-oxobutyl N' -diméthyl biguanide,
- N-phthaloyl N' -diméthyl biguanide,
- N-diméthyl N'-cyclohexane dicarboxo biguanide,
- 5 - N-diméthyl N' -diacétyltartroyl biguanide,
- N-diméthyl N' -glutaroyl biguanide,
- N-diméthyl N' -isatoyl biguanide,
- N-diméthyl N' -maléyl biguanide,
- N-diméthyl N' -dodécénylsuccinoyl biguanide,

10 L'invention vise également toute composition pharmaceutique comprenant au moins un composé tel que décrit ci-dessus selon l'invention, en association avec un ou plusieurs véhicules diluants, excipients ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

15 De préférence, les compositions pharmaceutiques selon l'invention se présentent sous une forme appropriée pour l'administration par voie orale, parentérale ou intraveineuse.

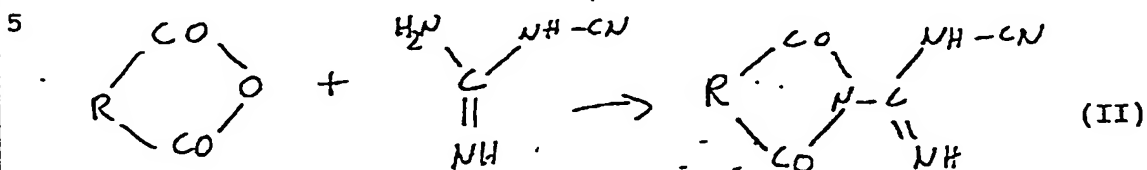
Avantageusement, les compositions pharmaceutiques selon l'invention contiennent une quantité de composés tels que
20 décrits ci-dessus, permettant d'adapter une posologie quotidienne chez l'Homme comprise entre environ 0,2 g et environ 1 g en une ou plusieurs prises.

L'invention a plus particulièrement pour objet, l'utilisation d'au moins un composé tel que décrit ci-dessus, pour
25 l'obtention de médicaments destinés au traitement du diabète sous toutes ses formes et au traitement des maladies vasculaires de la macro et de la microcirculation, que ces maladies soient liées ou non au diabète.

Les composés de la présente invention sont avantageusement

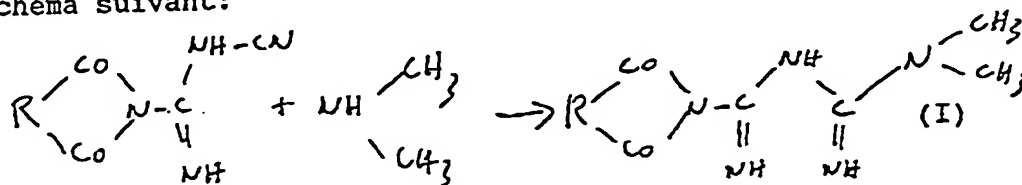
obtenus par le procédé comprenant les étapes suivantes:

-couplage de la cyanoguanidine avec l'anhydride de diacide en milieu anhydre polaire ou non polaire, selon le schéma suivant:



- couplage du dérivé de formule (II) obtenu à l'étape

10 précédente avec la diméthylamine en milieu hexanol, selon le schéma suivant:

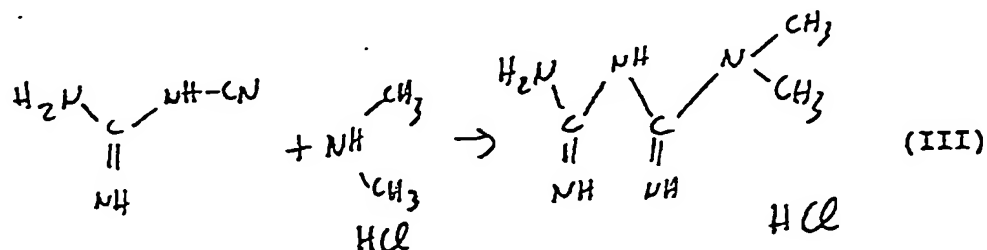


15 - le cas échéant, transformation du dérivé de formule (I) obtenu à l'étape précédente en un sel, par mise en présence, sous ébullition à reflux, de ce dérivé avec un acide en milieu méthanolique anhydre, notamment avec de l'acide chlorhydrique dans le cas de la formation d'un chlorhydrate.

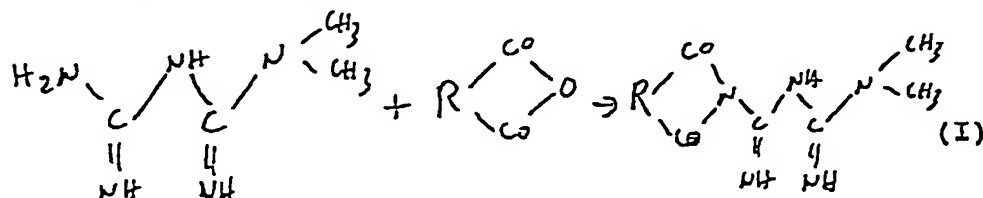
20 Les composés de l'invention peuvent également être obtenus selon le procédé suivant:

-obtention du chlorhydrate de diméthyl biguanide de formule (III) par réaction de la cyanoguanidine avec le chlorhydrate de diméthylamine en milieu alcool hexylique selon le schéma

25 suivant:



- traitement du dérivé de formule (III) obtenu à l'étape précédente par le méthylate de sodium, suivi de la condensation de la diméthyl biguanide base ainsi obtenue avec l'anhydride de 5 diacide en milieu DMSO, DMF, ou xylène selon le schéma suivant:



10 - le cas échéant, transformation du dérivé de formule (I) obtenu à l'étape précédente en un sel, par mise en présence, sous ébullition à reflux, de ce dérivé avec un acide en milieu méthanolique anhydre, notamment avec l'acide chlorhydrique dans le cas de la formation d'un chlorhydrate.

15 L'invention concerne également les dérivés de formule (II) et (III) décrits ci-dessus, dans lesquels R a la signification susmentionnée, ainsi que les sels de ces dérivés, notamment leur chlorhydrate.

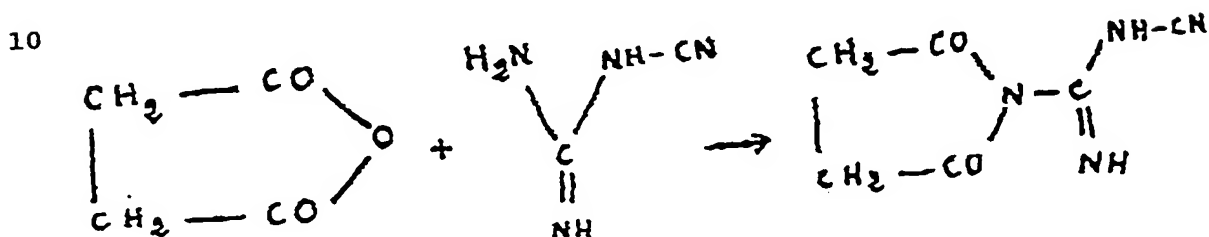
L'invention sera davantage illustrée à l'aide de la
20 description détaillée qui suit, d'exemples de préparation de composés de l'invention, ainsi que de la mise en évidence de leurs propriétés pharmacologiques et thérapeutiques.

Exemple 1 : Préparation du N-di-oxobutyl N-diméthyl biguanide

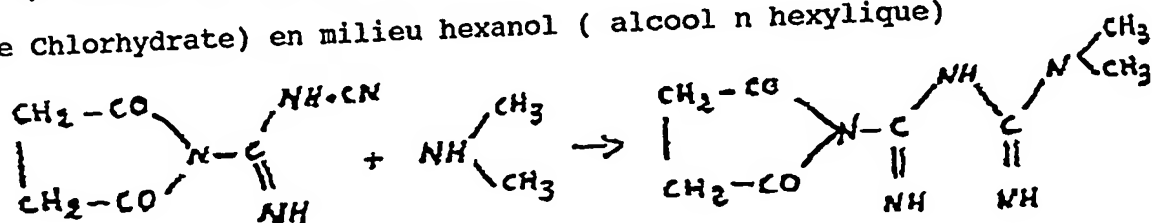
Méthode 1 : La préparation de ce composé sous

forme de chlorhydrate s'effectue en trois étapes.

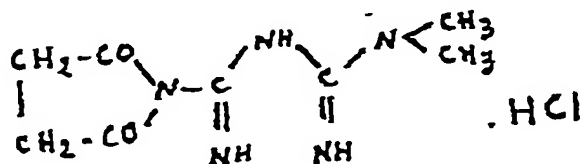
- 5 1/bloquer la fonction aminée de la cyanoguanidine (ou Di-cyan-diamide) par le groupement di-oxo aryl ou alcoyl en condensant la cyanoguanidine avec l'anhydride succinique en milieu anhydre polaire ou non polaire (DMSO,DMF,Toluène, Xylène).



- 15 2/ Traiter ce nouveau dérivé par la diméthylamine (sous forme de Chlorhydrate) en milieu hexanol (alcool n hexylique)



- 20 3/ Préparation du chlorhydrate



C₈,H₁₃,N₅,O₂,HCL PM=247,5

25

Mode opératoire

Première étape : Dans un appareil à distiller dissoudre dans du

DMF 0,1 mole de cyanoguanidine et 0,1 mole d'anhydride

succinique. Chauffer au doux reflux sous agitation pendant 120

minutes. Après quelques minutes de chauffage la masse réactionnelle devient limpide et homogène. Un précipité de fins cristaux incolores apparaît dès la dixième minutes et est total après 100 minutes. On isole ce précipité par essorage . La vérification du spectre RMN ,de l'analyse centésimale et de la pureté du produit par chromatographie sur couche mince est réalisée. Le rendement est quantitatif.

Deuxième étape. Le N-dioxo butyl guanidine obtenu est condensé avec le chlorhydrate de diméthylamine en milieu alcool n-hexylique

Dans un ballon à distiller on introduit 0,1 mole du précédent dérivé, 0,11 mole de chlorhydrate de diméthylamine et 60 ml d'hexanol. Chauffer lentement sous agitation; après 20 à 30 mn la masse réactionnelle devient homogène limpide et incolore; continuer de chauffer 2h à 150 degrés avec élimination de l'azéotrope H₂O hexanol. Un précipité gris clair apparaît. L'hexanol est chassé sous vide. Le précipité est recristallisé dans l'éthanol. On obtient de fines aiguilles blanches brillantes.

Le spectre RMM, l'analyse centésimale et la présence d'une seule tache après chromatographie sur couche mince confirme la structure et la pureté du produit. Le point de fusion est de 240-245 degrés C. Le rendement est de 80%

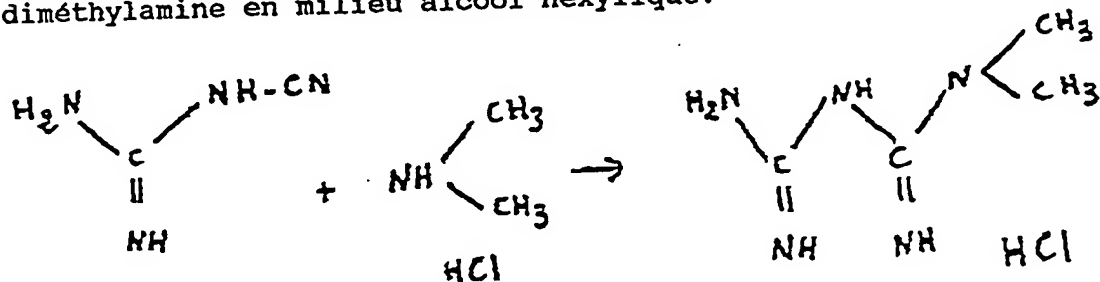
Ces fines aiguilles sont insolubles dans l'eau mais solubles dans les acides faibles par suite de formation de sels (Chlorhydrate...). Le produit est également insoluble dans les solvants benzéniques.

Troisième étape. La base obtenue est transformée en

chlorhydrate. Dans un réacteur, la base est mise en suspension dans du méthanol anhydre et de l'acide chlorhydrique est ajouté en proportion équimoléculaire. Après ébullition à reflux pendant deux heures, le méthanol est évaporé à sec sous vide. Le précipité est le chlorhydrate soluble dans l'eau et les solvants polaires. L'analyse centésimale, les différents spectres ainsi que le point de fusion 237 degrés C confirment l'originalité du sel obtenu. Par cette méthode il n'y a pas formation de triazine correspondant à la cyclisation de la molécule de biguanide.

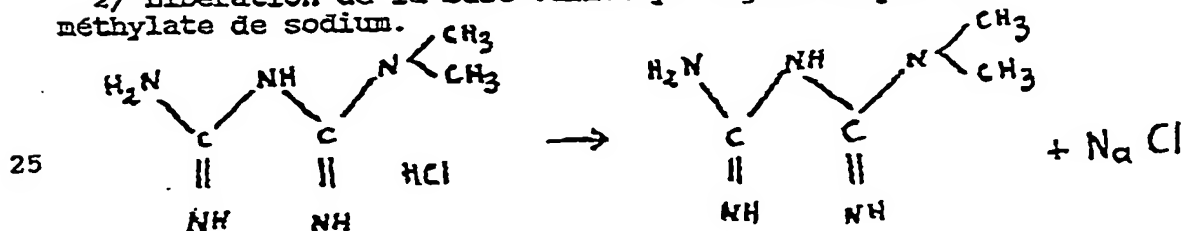
Méthode 2: La préparation s'effectue en quatre étapes.

1/ Premièrement préparation de la Diméthyl biguanide HCl par réaction de la cyanoguanidine avec le chlorhydrate de diméthylamine en milieu alcool hexylique.



20

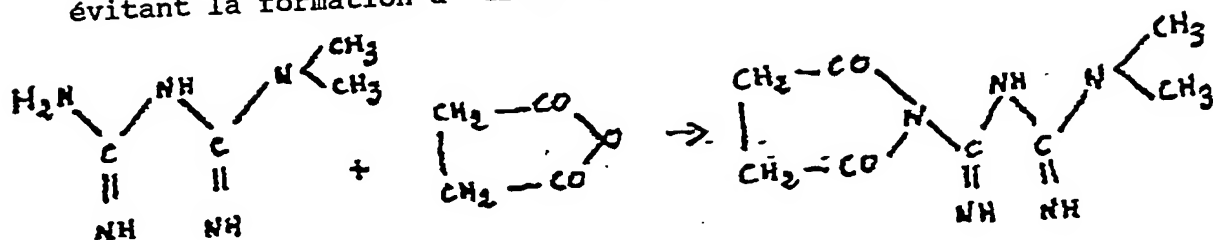
2/ Libération de la base : diméthyl biguanide par le méthylate de sodium.



25

3/ Condensation de la diméthyl biguanide base avec l'anhydride succinique en milieu DMSO, DMF ou Xylène par une méthode

évitant la formation d triazine.



4/ Préparation du chlorhydrate

Mode opératoire.

Première étape. Dans un appareil à distiller mélanger 0,1 mole
 10 de cyanoguanidine et 0,11 mole de chlorhydrate de
 diméthylamine dans 60 ml d'alcool hexylique et un millilitre
 d'eau distillée. Chauffer sous agitation pendant 30 minutes à
 80 degrés C, le mélange devient homogène et limpide. Chauffer
 alors progressivement jusqu'à 150 degrés C. avec dans un
 15 premier temps une distillation du mélange azéotrope (H2O-
 alcool hexylique). Puis l'alcool hexylique distille
 (récupération presque totale). Terminer l'élimination de
 l'alcool hexylique sous vide. Le chlorhydrate de diméthyl
 biguanide qui a précipité correspond aux normes du produits du
 20 commerce. Le rendement est de 95%.

Deuxième étape. Mettre en suspension 0,1 mole du produit
 précédent dans 100 ml de méthanol et ajouter en plusieurs fois
 du méthylate de sodium (0,3 mole dissous dans 20 ml de
 méthanol). La réaction est exothermique avec élévation du pH
 25 jusqu'à 12. Le précipité de chlorure de sodium est essoré et
 lavé avec de l'alcool méthylique bouillant. On réunit tout
 l'alcool méthylique que l'on distille. On chasse le résidu
 d'alcool sous vid et on pratique une distillation
 azéotropique avec du benzène pour chasser les dernières traces

de méthanol. Le résidu solide jaune orangé est constitué de diméthyl biguanide base. Le rendement est quantitatif.

Troisième étape: Dans un ballon avec réfrigérant ascendant
5 mélanger dans 100 ml de DMF (également possible avec DMSO et
xylène) 0,1 mole de diméthyl biguanide base, précédemment
obtenu, avec 0,1 mole d'anhydride succinique. Une exothermie et
un changement de coloration sont observés. On chauffe au
B.M. bouillant sous agitation pendant six heures. Un précipité
10 blanc légèrement grisâtre se forme. On laisse refroidir et on
essore. Le précipité est lavé par du DMF.

Une fois séché, le produit se présente sous une forme
microcristalline insoluble dans l'eau et les solvants
benzéniques mais soluble dans les alcools et les acides dilués
15 par suite de formation de sels (chlorhydrate....) Le rendement
est quantitatif. Le point de fusion est de 237 degrés C. Le
spectre RMM, l'analyse centésimale et la présence d'une seule
tache par chromatographie sur couche mince confirment la
structure et la pureté du N'-di-oxo-butyl N diméthyl biguanide
20 obtenue

Quatrième étape. Préparation du chlorhydrate selon la méthode
décrite précédemment. Le point de fusion du chlorhydrate est de
233 degrés C. Les spectres RMN, IR et de masse confirme la
structure du composé obtenu qui est soluble dans l'eau et les
25 alcools.

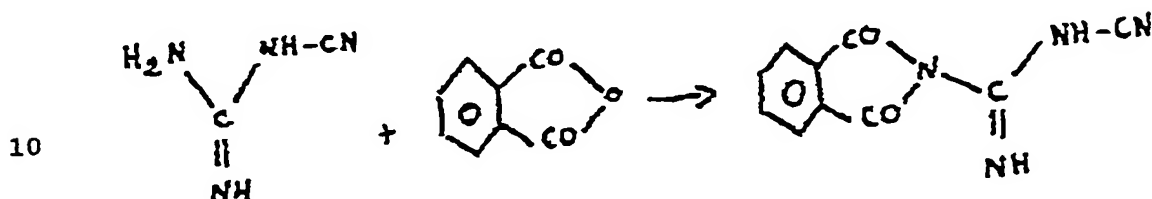
Exemple 2 : Préparation du N Phtaloyl N' diméthyl biguanide

Les méthodes précédentes de synthèse sont
utilisées pour tous les produits de cette demande
d'invention. Comme cela est déjà décrit, deux méthodes

d'obtention du N Phtaloyl N' diméthyl biguanide sont proposées.

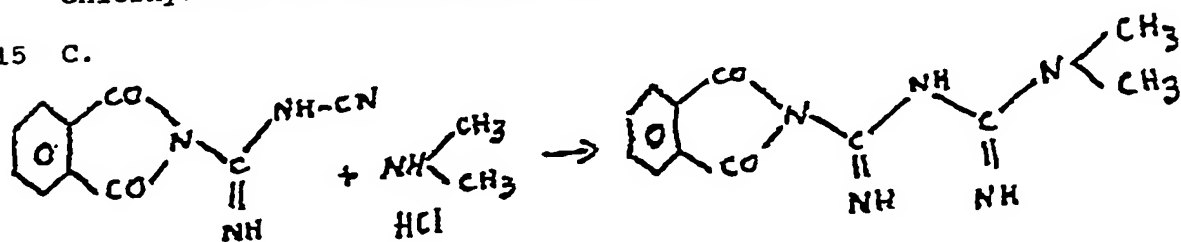
Méthode 1: 3 étapes

- 5 1/ Condensation de la cyanoguanidine avec l'anhydride phtalique en milieu DMF (DMSO et Xylène également possible) 3 heures à 145 degrés C.



- 2/Réaction entre le N Phtaloyl cyanoguanidine et le chlorhydrate de diméthylamine en milieu hexanol à 150 degrés

15 C.



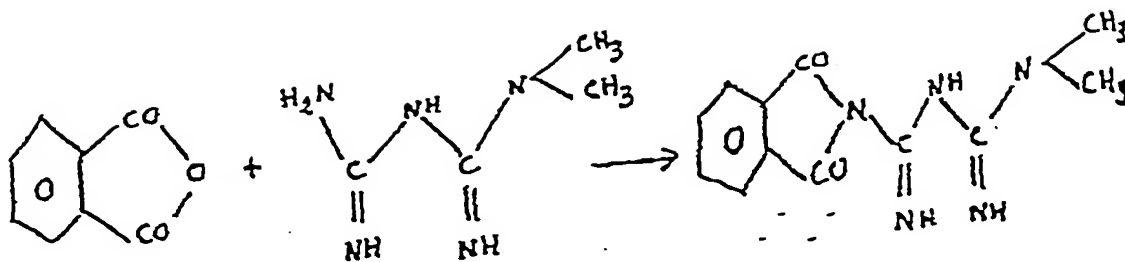
- 3/Préparation du chlorhydrate en milieu méthanolique

C₁₂H₁₃N₅O₂ HCl PM= 295,5

20

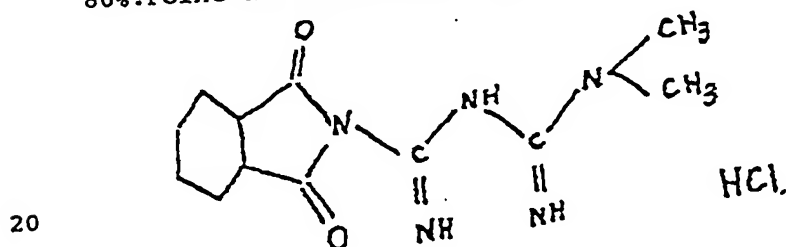
Méthode 2 : 4 étapes

- Les deux premières consistent à synthétiser du chlorhydrate de diméthyl biguanide et à libérer la base comme cela est décrit dans l'exemple 1. La troisième étape consiste à traiter la diméthyl biguanide base par l'anhydride phtalique à 145
- 25 degrés C. pendant deux heures dans du DMF comme solvant (également possible dans le xylène et le DMSO). Enfin le chlorhydrate est obtenu en faisant réagir mole à mole la base obtenue avec de l'acide chlorhydrique en milieu méthanolique.



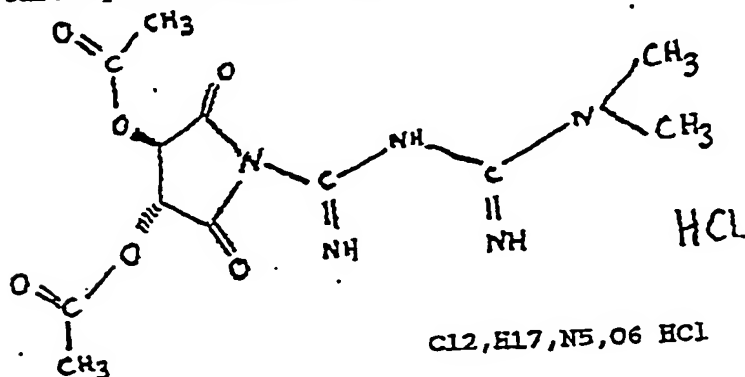
Le rendement est de 80%. Le point de fusion est de 241 degrés C. Le produit obtenu est une poudre blanche microcristalline soluble dans l'eau et les solvants polaires. Les spectres RMN, IR, UV et de masse confirment la structure proposée.

Exemple 3 . Préparation du chlorhydrate de N-diméthyl N' cyclohexane dicarboxobiguanide. Les méthodes de synthèses sont toujours identiques à celles décrites précédemment et le produit est obtenu avec l'anhydride cis-cyclohexane dicarboxylique et la diméthyl biguanide base. Rendement 80%. Point de fusion 260 degrés C.



C₁₂H₁₉N₅O₂.HCL PM=301,5

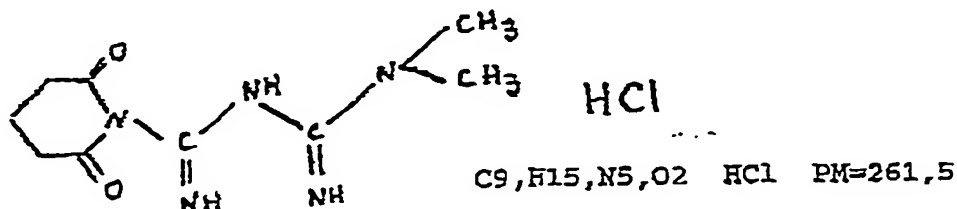
Exemple 4 : Préparation du chlorhydrate N diméthyl N'Di-acétyltartroyl biguanide obtenu avec l'anhydride Di acétyl tartrique. Rendement 80%, Point de fusion 245 degrés C.



C₁₂H₁₇N₅O₆ HCL PM=363,5

Exemple 5 : Préparation du chlorhydrate de N diméthyl N'glutaroyl biguanide obtenu avec l'anhydride glutarique.
Rendement quantitatif. Point de fusion: 235 degrés C.

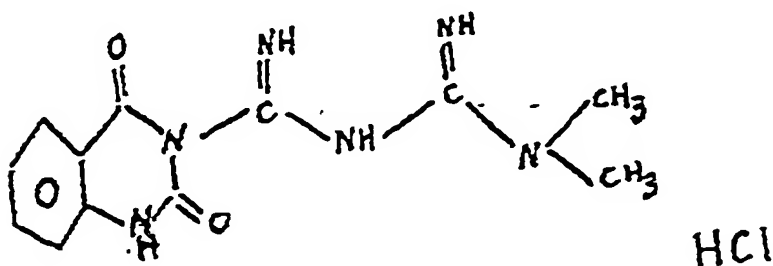
5



10

Exemple 6 : Préparation du chlorhydrate de N diméthyl N'isatoyl biguanide obtenu avec l'anhydride isatoïque .
Rendement 85%. P.F. 255 degrés C.

15

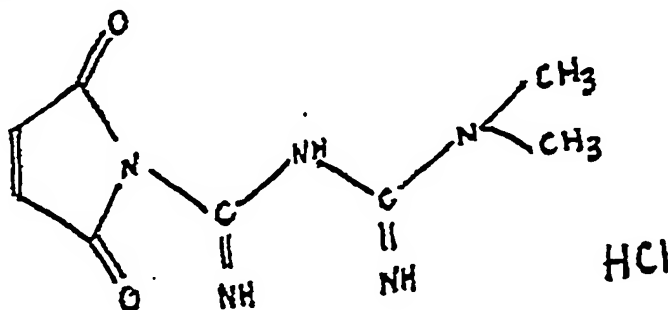


20

C₁₂,H₁₄,N₆,O₂ HCl PM=310,5

Exemple 7 : Préparation du chlorhydrate de N diméthyl N'maléyl biguanide obtenu avec l'anhydride maléique. Rendement 100%; P.F. 235 degrés C.

25



C₈,H₁₁,N₅,O₂ HCl PM=245,5

L'invention a d'autre part pour objet des médicaments contenant au moins un des composés décrits ci dessus sous forme de base ou de sels, en particulier des médicaments pour le traitement du diabète sous toutes ses formes, pour le traitement des maladies vasculaires liées au diabète (rétinite, neuropathies, néphropathies) ou non (artérite, maladie de Raynaud...) et des maladies vasculaires secondaires à la formation de néovaisseaux.

- 10 La présente invention a encore pour objet une composition pharmaceutique contenant une quantité efficace d'au moins un des composés précédemment décrits en association avec un ou plusieurs diluants, excipients ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.
- 15 De telles compositions sont particulièrement destinées au traitement du diabète sous toutes ses formes et au traitement des maladies vasculaires de la macro et de la microcirculation.
- L'intérêt pharmacologique, cinétique et clinique des composés selon la présente invention est décrit ci-après, en prenant
- 20 comme exemple illustratif, le N-di-oxo-butyl N diméthyl biguanide.

Pour montrer l'intérêt de ce produit, différentes études ont été menées chez l'animal et chez l'Homme.

- 25 Du point de vue toxicité aiguë, la DL 50 par voie orale chez la souris est trouvée égale à 1,55 g/kg avec un intervalle de 1,21 à 1,72. Cette DL 50 est inférieure à celle observée avec la diméthyl biguanide 1,77 g/kg avec un intervalle de 1,53 à 2,12 g/kg. De plus la mortalité qui apparaît rapidement avec la diméthyl biguanide (dans les deux heures) est retardée avec

le composé substitué cyclique. Ce résultats correspond à une diminution de la toxicité aiguë et à un produit à action prolongée. Un résultat identique est obtenu chez le Rat ou la
5 DL 50 est trouvée égale à 1,4 g/kg avec la diméthyl biguanide substituée contre 1,8 g/kg avec la diméthyl biguanide.

Du point de vue pharmacologique, l'activité antidiabétique a été étudiée sur deux modèles de rats rendus diabétiques. Le premier modèle consiste à traiter les rats par de la
10 streptozotocine, molécule qui induit un accroissement de la glycémie qui passe de 5,5 mM/l à 9 mM/l en cinq jours. L'administration de diméthyl biguanide substituée, par voie orale, entraîne une diminution significative de la glycémie et il existe une relation entre la dose et l'effet. Dès 20 mg/kg
15 l'effet est observé avec un maximum à 50 mg/kg. La dose efficace 50 est de 35 mg/kg. Dans les mêmes conditions, la dose de 20 mg/kg de diméthyl biguanide est inactive et la D.E. 50 est de 45 mg/kg. Ces résultats montrent que la diméthyl biguanide substituée est plus active que le dérivé non
20 substitué.

Sur un second modèle de rats génétiquement diabétiques, une étude de la cinétique d'action a été effectuée en administrant 50 mg/kg de diméthyl biguanide substituée. La glycémie de ces rats diabétiques étaient de 11 mM/l et le traitement a diminué
25 la valeur de la glycémie à 7 mM/l. Cet effet se prolonge pendant 24 heures. Dans les mêmes conditions la diméthyl biguanide diminue la glycémie de 11 mM/l à 8 mM/l et l'action disparaît dès la septième heure qui suit l'administration de la substance. Ces résultats démontrent que l'effet

antidiabétique de la diméthyl biguanide substituée est supérieur et surtout beaucoup plus long que celui de la diméthyl biguanide.

- 5 Sur un modèle de vasomotricité microvasculaire, la diméthyl biguanide substituée s'est révélée deux fois plus active et d'une durée d'action cinq fois plus longue que la diméthyl biguanide non substituée.

Une étude pharmacocinétique menée chez 10 rats recevant par
10 voie orale 20 mg/kg soit de diméthyl biguanide soit du dérivé substitué a permis de calculer les différents paramètres cinétiques des deux produits. Le dosage plasmatique de la diméthyl biguanide, produit actif circulant dans le sang, a été effectué par chromatographie liquide haute performance. Après
15 administration de diméthyl biguanide le pic de concentration est observé au temps une heure et il est égal à 2,8 ug/ml. La demi-vie est dans ce cas égale à 2,3 heures.

Après administration du dérivé substitué, il y a suppression du pic initial de concentration; un plateau de concentration est
20 observé à partir de 1,5 heures et ce plateau se prolonge sur 24 heures. Avec ce type de molécule prodrogue, il est difficile de calculer une demi-vie mais la durée de présence de la substance dans le plasma est 4 à 5 fois plus longue que celle trouvée avec la diméthyl biguanide.

- 25 Une étude clinique réalisée, selon un protocole de cross over avec une période de 15 jours séparant les deux phases, chez 6 diabétiques non insulino-dépendants traités pendant 15 jours soit par la diméthyl biguanide substituée soit par la diméthyl biguanide avec des gélules gastro-résistantes dosées dans les

15 cas à 500 mg de principe actif montrent:

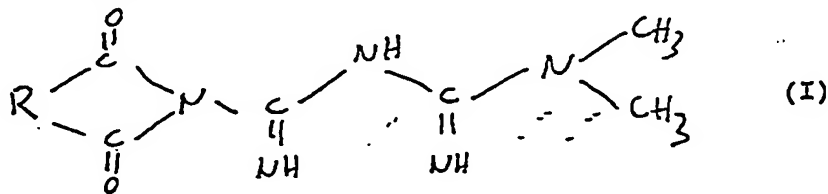
- que la diminution de la glycémie est comparable avec un effet légèrement plus important dans le cas de la diméthyl biguanide substituée non significatif en raison du faible effectif de patients rentrant dans l'essai.
 - que les patients n'ont pas eu d'effets secondaires gastro-intestinaux (nausées, diarrhées..) lorsqu'ils étaient sous diméthyl biguanide substituée, alors que 2 patients sur 6 traités par la diméthyl biguanide non substituée, ont présenté des diarrhées lors des premiers jours de traitement.
- Ce résultat clinique montre que la substitution de la diméthyl biguanide diminue les effets secondaires.

En conclusion des essais pharmacologiques et cliniques, la substitution de la diméthyl biguanide augmente l'action, prolonge de façon très importante la durée des effets principaux et diminue les effets secondaires.

De manière préférentielle les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont présentées en vue de l'administration orale, parentérale ou intraveineuse. La posologie proposée doit être active et par conséquent comprise entre 0,2 et 1 g par jour.

REVENDICATIONS

1. Composés chimiques dérivés de la diméthyl biguanide répondant à la formule générale (I) suivante:



dans laquelle le groupe $-\text{CO}-\text{R}-\text{CO}-$ est issu d'un anhydride d'acide dicarboxylique (ou diacide) et plus particulièrement dans laquelle R représente:

- 5 - une chaîne hydrocarbonée de 4 à 6 atomes de carbones saturée ou non, le cas échéant substituée et notamment par des groupes méthyles, propyles, allyles ...
- un cycle aromatique notamment benzénique, naphthalénique le cas échéant substitué par des atomes d'halogènes, des hydroxyles
- 10 ou des chaînes alliphatiques.
- un cycle non aromatique de 5 à 6 atomes de carbones notamment un groupe cyclohexane ou cyclopentane le cas échéant substitué par des groupes hydroxyles ou des chaînes alliphatique.
- 15 - un cycle aromatique ou non de 5 à 6 atomes comprenant un hétéroatome comme l'azote ou l'oxygène.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils correspondent à l'un des composés suivants:

- N-di-oxobutyl N'-diméthyl biguanide,
- N-phthaloyl N'-diméthyl biguanide,
- N-diméthyl N'-cyclohexane dicarboxobiguanide,
- N-diméthyl N'-diacétyltartroyl biguanide,
- N-diméthyl N'-glutaroyl biguanide,
- N-diméthyl N'-isatoyl biguanide,
- N-diméthyl N'-maléyl biguanide,
- N-diméthyl N'-dodécénylsuccinoyl biguanide

3. Composés selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisés en ce qu'ils se

19

présentent sous forme de mélanges racémiques ou sous forme de stéréoisomères.

4. Composés selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisés en ce qu'ils se présentent sous forme de sels pharmaceutiquement acceptables, notamment sous forme de chlorhydrates.

5. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé selon l'une de revendications 1 à 4, en association avec un ou plusieurs véhicules diluants, excipients ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme appropriée pour l'administration par voie orale, parentérale ou intraveineuse.

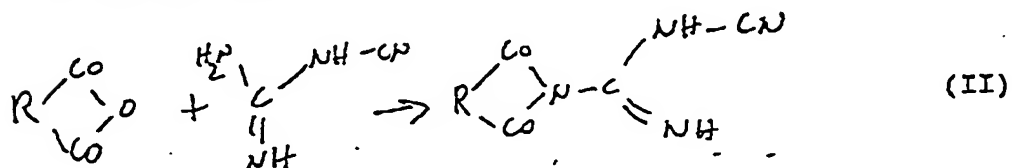
7. Composition pharmaceutique selon la revendication 5 ou la revendication 6, caractérisée en ce qu'elle contient une quantité de composés selon l'une de revendications 1 à 4, permettant d'adapter une posologie quotidienne chez l'Homme comprise entre environ 0,2 g et environ 1 g, en une ou plusieurs prises.

8. Utilisation d'au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 4, pour l'obtention de médicaments destinés au traitement du diabète sous toutes ses formes, et au traitement des maladies vasculaires de la macro et de la microcirculation, que ces maladies soient liées ou non au diabète.

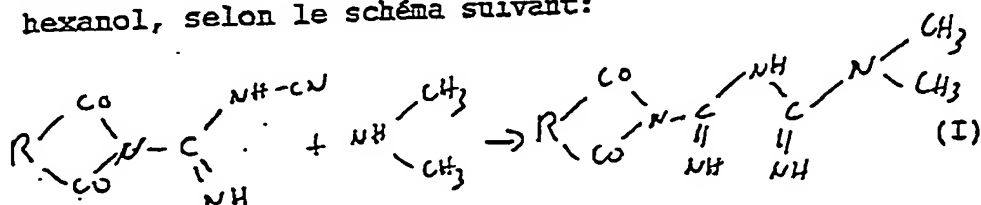
9. Procédé d'obtention des composés selon l'une de revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes:

210

- couplage de la cyanoguanidine avec l'anhydride de diacide en milieu anhydre polaire ou non polaire, selon le schéma suivant:



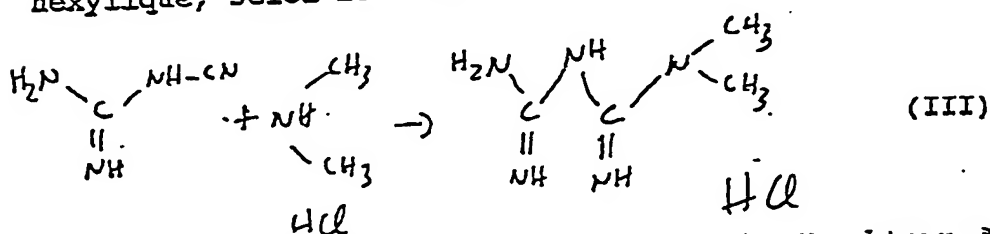
- couplage du dérivé de formule (II) obtenu à l'étape précédente avec la diméthylamine en milieu hexanol, selon le schéma suivant:



- le cas échéant, transformation du dérivé de formule (I) obtenu à l'étape précédente en un sel, par mise en présence, sous ébullition à reflux, de ce dérivé avec un acide en milieu méthanolique anhydre, notamment avec de l'acide chlorhydrique dans le cas de la formation d'un chlorhydrate.

10. Procédé d'obtention des composés selon l'une de revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes:

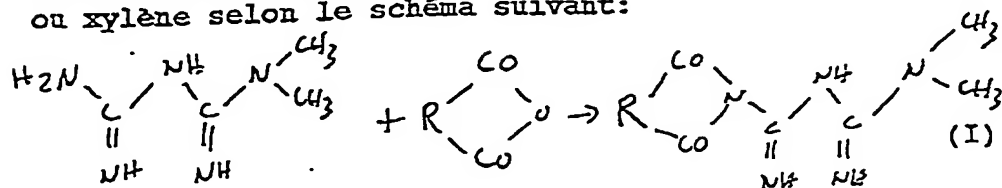
- obtention du chlorhydrate de diméthyl biguanide de formule (III) par réaction de la cyanoguanidine avec le chlorhydrate de diméthylamine en milieu alcool hexylique, selon le schéma suivant:



- traitement du dérivé de formule (III) obtenu à l'étape précédente par le méthylate de sodium, suivi de la condensation de la diméthyl biguanide base ainsi

21

obtenue avec l'anhydride de diacide en milieu DMSO, DMF ou xylène selon le schéma suivant:



- le cas échéant, transformation du dérivé de formule (I) obtenu à l'étape précédente en un sel, par mise en présence, sous ébullition à reflux, de ce dérivé avec un acide en milieu méthanolique anhydre, notamment avec de l'acide chlorhydrique dans le cas de la formation d'un chlorhydrate.

REPUBLIQUE FRANÇAISE

2696740

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FR 9212232
FA 476876

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
Y,D	'The Merck Index.' 1989, MERCK & CO., INC., RAHWAY, N.J., U.S.A. * Nr. 5845. Metformin *	1-8
Y	CHIMICAL ABSTRACTS, vol. 107, no. 4, 27 Juillet 1987, Columbus, Ohio, US; abstract no. 28232d, H. BUNDGAARD * abrégé * & EDWARD B. ROCHE "Bioreversible Carriers Drug Des. - pages 13-94" 1987, PERGAMON NEW YORK	1-8
Y	CHIMICAL ABSTRACTS, vol. 110, no. 3, 16 Janvier 1989, Columbus, Ohio, US; abstract no. 22865c, T.N. RILEY * abrégé * & J. CHEM. EDUC. vol. 65, no. 11, 1988, pages 947 - 953	1-8
A	CHIMICAL ABSTRACTS, vol. 116, no. 2, 13 Janvier 1992, Columbus, Ohio, US; abstract no. 11099d, G.J. RASMUSSEN ET AL. * abrégé * & INT. J. PHARM. vol. 76, no. 1-2, 1991, pages 113 - 122	1-8
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CL5)
		C07D A61K
Date d'achèvement de la recherche 01 FEVRIER 1993		Examinateur FRELON D.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p>		<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>

4

EPO FORM 1503 (01.82) (P0415)